

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА»**

ФИЛИАЛ МГУ В Г. ГРОЗНОМ

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора филиала – руководитель
образовательных программ

А. С. Воронцов



20__ г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

Наименование дисциплины:

Молекулярная медицина

Уровень высшего образования:

Специалитет

Специальность:

33.05.01 Фармация

Направленность (профиль)/специализация образовательной программы:

Фармацевтические исследования и разработка

Форма обучения:

Очная

Рабочая программа дисциплины (модуля) разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования по специальности 33.01.05 Фармация, утвержденным приказом МГУ от 30.08.2019 № 1034.

Год (годы) приема на обучение _____

Аннотация рабочей программы дисциплины

Овладение сведениями и навыками в сфере современной молекулярной медицины.

Цель освоения учебной дисциплины «Молекулярная медицина» состоит в формировании системных знаний молекулярных основ функционирования организма человека, молекулярных механизмов патологических процессов, используемых для скрининга и диагностики заболеваний, для подбора оптимальной лечебной тактики и контроля эффективности лечения.

Место дисциплины (модуля) в структуре образовательной программы

Дисциплина Молекулярная медицина реализуется в вариативной части учебного плана подготовки специалиста (дисциплина специализации по выбору студента).

Дисциплина изучается на 4 курсе в 7 семестре.

Объем дисциплины (модуля) составляет 1 з.е., в том числе

24 академических часов, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, 12 ак.ч. – на самостоятельную работу студента.

Форма промежуточной аттестации

Зачет в 7 семестре.

1. Место дисциплины (модуля) в структуре ОПОП ВО:

Дисциплина (модуль) «Молекулярная медицина» относится к вариативной части основной профессиональной образовательной программы высшего образования (ОПОП ВО) и является дисциплиной специализации по выбору студента.

2. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия (если есть):

Для изучения дисциплины (модуля) необходимо освоение следующих дисциплин и пройденных ранее курсов: Физиология с основами анатомии, Патология.

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с требуемыми компетенциями выпускников

Компетенции	Индикаторы достижения компетенций	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с индикаторами достижения компетенций
ОПК-1. Способен применять математические, физико-химические, химические и биологические методы для решения профессиональных задач в области разработки, исследования, экспертизы и изготовления лекарственных средств.	Индикатор ОПК-1.1. Применяет основные физико-химические и химические методы анализа для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов.	Знает основные биологические методы анализа для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов. Умеет применять основные биологические методы анализа для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств и лекарственного растительного сырья.

4. Объем дисциплины (модуля) составляет 1 з.е.

5. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и виды учебных занятий:

№ п/п	Наименование разделов и тем	Всего, час.	В том числе	
			лекции	самостоятельная работа студента
1	Тема 1. Молекулярные основы врожденных и приобретенных патологий	4	4	0
2	Тема 2. Нарушения работы генетического аппарата, коррекция мутаций	3	3	0
3	Тема 3. Классическая схема регуляции активности генов, факторы транскрипции	3	3	0
4	Тема 4. Постгеномная эра и эпигенетические механизмы	3	3	0
5	Тема 5. Клеточные и животные модели патологий человека	4	4	0
6	Тема 6. Стволовые клетки, механизмы репарации и регенерации органов и тканей	4	4	0
7	Тема 7. Использование рекомбинантных ДНК для создания генно-терапевтических препаратов	3	3	0
Зачет		12		12
Итого		36	24	12

Введение

Связь между генетическим материалом клетки и молекулярным составом, регуляция экспрессии генов, как способ поддержания фенотипа клеток и изменения их свойств. Самообновление клеток и механизмы репарации и регенерации тканей *in vivo*. Специализированные и стволовые клетки человека в возобновлении состава тканей. Изменения в ДНК и, как следствие, в РНК и белках, – основная причина возникновения врожденных и приобретенных патологий. Молекулярная медицина: способы выявления изменений в составе ДНК и белков, поиск молекул-мишеней для новых лекарств, коррекция мутаций в ДНК и использование генов в качестве лекарственных препаратов, способы регуляции активности отдельных генов в масштабе клетки, органа, организма.

Тема 1. Молекулярные основы врожденных и приобретенных патологий

1. Молекулярные основы наследственности. Строение нуклеиновых кислот. Принцип комплементарности, правило Чаргаффа, двойная спираль ДНК, пространственная структура РНК. Упаковка ДНК в хроматине. Минорные нуклеотиды и метилирование ДНК. Репликация ДНК. Ошибки репликации, как источник мутаций.

2. Транскрипция ДНК. Общие понятия о структуре генов: промоторы и терминаторы транскрипции, типы промоторов, связь со структурой хроматина. Энхансеры и сайленсеры. РНК-полимеразы. Строение транскрипционного аппарата. Инициация, элонгация и терминация транскрипции, способы регуляции активности транскрипционного аппарата. Факторы транскрипции, вторичные посредники. Способы передачи сигналов от рецепторов к генам.

3. Созревание и процессинг мРНК, экзонирование, полиаденилирование, сплайсинг, транспорт из ядра в цитоплазму. Сигналы, определяющие распределение РНК в клетке, регуляция стабильности мРНК и участия их в трансляции.

4. Синтез белка, транспортные РНК, аминоацил-тРНК и аминоацил-тРНК синтетазы, основные сигналы в мРНК, необходимые для успешной трансляции. Инициация трансляции эукариот по классическому и кэп-независимому механизму. Элонгация и терминация трансляции. Точность трансляции, сдвиг рамки считывания и его последствия, деградация мРНК с преждевременными стоп-кодонами.

5. Связь между нарушениями репликации, транскрипции и трансляции с патологией. Примеры заболеваний, механизм развития которых связан с нарушениями работы генов на разных уровнях.

Тема 2. Нарушения работы генетического аппарата, коррекция мутаций

1. Клеточный цикл. Контрольные пункты (checkpoints) клеточного цикла, связь с репликацией ДНК и митозом. Молекулярные механизмы, отвечающие за остановку репликации ДНК и митоза. Рекомбинация ДНК. Механизмы репарации поврежденной ДНК. Случайный и направленный мутагенез. Мутагенез *in vitro*.

2. Мутагенез и нарушения репликации – основная причина канцерогенеза. Хромосомные перестройки. Белок p53, онкогены и антионкогены. Способы выявления изменений в ДНК и картирования геномных перестроек.

3. Методы внесения мутаций и коррекции мутаций в ДНК. Система Cre-lox, нуклеазы на основе доменов «цинковый палец», система CRISPR-Cas9.

Тема 3. Классическая схема регуляции активности генов, факторы транскрипции

1. Строение генов, кодирующих разные типы РНК. События, которые предшествуют активации транскрипции. Связь между активностью генов и структурой хроматина. Строение промоторов и удаленных регуляторных элементов в ДНК. Факторы транскрипции, участки связывания факторов транскрипции и основные ДНК-связывающие домены. Способы регуляции экспрессии генов на стадии транскрипции путем изменения количества и активности факторов транскрипции. Передача сигнала от рецепторов на поверхности клетки в ядро. Ядерные рецепторы.

2. Экспериментальные подходы изучения активности генов. Методы выделения и анализа РНК из клеток и тканей. Обратная транскрипция, полимеразная цепная реакция, полимеразная цепная реакция в реальном времени, микрочипы на основе ДНК олигонуклеотидов. Гибридизация РНК и ДНК. Способы определения активности генов с помощью репортерных конструкций,

идентификация участков связывания факторов транскрипции в ДНК. Иммунопреципитация хроматина и секвенирование следующего поколения.

3. Регуляция экспрессии генов на пост-транскрипционном уровне. Альтернативное полиаденилирование и сплайсинг, сигналы стабильности и нестабильности в РНК. Ключевые РНК-связывающие белки. Механизм экспорта РНК из ядра в цитоплазму как способ контроля количества транслируемой РНК. микроРНК и РНК-интерференция. Биогенез микроРНК и их участие в регуляции ключевых клеточных процессов. Использование РНК-интерференции с целью регуляции активности генов, генетический нокаун. Способы введения микроРНК в клетку, малые шпилечные РНК, антагонисты микроРНК. Другие малые некодирующие РНК в регуляции активности генов.

Тема 4. Постгеномная эра и эпигенетические механизмы

1. Геном человека. Секвенирование генома человека и животных. Проблема избыточности генома. Мобильные генетические элементы и участки генома, не кодирующие информации о белках. Гены малых РНК. Новые подходы к анализу сложных смесей нуклеиновых кислот и белков. Биоинформатика и проблема хранения и анализа big data.

2. Эпигенетические механизмы регуляции активности генов и структуры хроматина. Метилирование ДНК, альтернативные формы гистонов, модификации гистонов, гистоновый код и его «чтение». Эпигенетическая регуляция поддержания стволовости клеток и участие в дифференцировке клеток. Создание энциклопедий эпигенетических модификаций и регуляторных мотивов в ДНК ENCODE.

Тема 5. Клеточные и животные модели патологий человека

1. Проблема поиска новых мишеней для лекарственных препаратов. Клеточные модели для разработки и тестирования новых лекарств. Иммуортализованные линии клеток, индуцированные плюрипотентные клетки и перспективы их использования для создания *in vitro* моделей патологий человека. Примеры животных моделей значимых заболеваний человека на примере аутоиммунных заболеваний.

2. Модельные организмы. Использование модельных организмов для создания моделей заболевания человека. Основные подходы к созданию трансгенных животных, использование направленной модификации генома и репортерных конструкций. Преимущества и недостатки модельных организмов.

Тема 6. Стволовые клетки, механизмы репарации и регенерации органов и тканей

1. Эмбриональные стволовые и мультипотентные клетки. Проблема обновления и поддержания стволовости. Молекулярные основы стволовости, эпигенетические факторы, отвечающие за поддержание недифференцированного состояния. Связь пролиферативного потенциала стволовых клеток с репарацией и регенерацией тканей и старением. Индуцированные плюрипотентные клетки.

2. Дифференцировка клеток. Факторы транскрипции – мастер-регуляторы дифференцировки клеток в определенном направлении. Внешние сигналы, отвечающие за дифференцировку клеток. Роль микроокружения и клеточной «ниши». Гемопоез как иллюстрация дифференцировки клеток из общего предшественника.

3. Ключевые процессы, лежащие в основе репарации тканей и органов. Процессы, происходящие в поврежденной ткани. Вклад воспаления и клеток иммунной системы. Растворимые факторы, способствующие репарации тканей. Участие резидентных стволовых клеток ткани и мезенхимных стромальных клеток в восстановлении ткани. Программируемая клеточная смерть. Поддержание клеточного состава ткани: баланс между апоптозом, дифференцировкой и пролиферацией клеток. Аутофагия как способ поддержания жизнеспособности клеток. Прямое перепрограммирование клеток, минуя стадию стволовости.

Тема 7. Использование рекомбинантных ДНК для создания генно-терапевтических препаратов

1. Основы генетической инженерии для создания рекомбинантных конструкций на основе ДНК. Плазмидные векторы для экспрессии генов. Вектора для доставки рекомбинантных генов в клетки разных типов. Использование вирусов и рекомбинации ДНК для стабильной интеграции чужеродной ДНК в геном хозяина.

2. Лабораторные методы анализа нуклеиновых кислот и белков. Электрофоретические методы, методы иммунодетекции. Флуоресцентные белки и ферменты, используемые в качестве репортеров.

3. Способы доставки терапевтических генов в клетки. Выделение клеток, синтезирующих экзогенные белки с помощью сортировки клеток на проточном цитометре. Анализ продукции экзогенного белка с помощью иммуноферментного анализа, Вестерн-блоттинга с последующей иммуновизуализацией, масс-спектрометрии. Способы повышения экспрессии трансгена: оптимизация последовательности и выбор вектора.

6. Фонд оценочных средств (ФОС, оценочные и методические материалы) для оценивания результатов обучения по дисциплине (модулю).

6.1. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения текущего контроля успеваемости, критерии и шкалы оценивания (в отсутствие утвержденных соответствующих локальных нормативных актов на факультете)

Студентам предлагается подготовить доклад в виде презентации. Оценочное средство в виде подготовки доклада с последующей презентацией используется при проведении практического занятия во время аудиторной работы. Студентам предлагается самостоятельно проанализировать проблему, подготовить доклад, на его основе сделать презентацию доклада в слайдах с помощью программы POWERPOINT и выступить перед студенческой аудиторией с представлением результатов исследования.

Параметры оценочного средства

Критерии оценки:

«зачтено»: содержание презентации соответствует теме доклада, информация изложена четко и логично, является достоверной; включает примеры из практики; количество слайдов – в пределах 20; присутствует творческий, оригинальный подход. ИЛИ содержание презентации соответствует теме доклада, информация, в целом, изложена четко и логично, является достоверной.

В иных случаях – «незачет».

7. Ресурсное обеспечение:

Рекомендуемая литература

1. Animal Models of Cardiovascular Disease <http://www.revespcardiol.org/en/animal-models-of-cardiovascular-disease/articulo/13131649/>
2. Anthony Atala, Robert Lanza, James A. Thomson and Robert M. Nerem. Principles of Regenerative Medicine». N.Y. Elsevier, 2008, 554 p.
3. Cohen-Haguenuer O. Gene Therapy: Regulatory Issues and International Approaches to Regulation // Curr. Option in Biotechnol. 1997. Vol. 8. P. 361-369.
4. Culver K.W. Gene Therapy: A Handbook for Physicians. N.Y.: May Ann Liebert Inc. Publ., 1994. 117 p.
5. Experimental Design and Statistics in Biomedical Research. ILAR Journal, V.43(4), 2002.
6. Harris I. Variables in Animal Based Research: Part 1. Phenotypic Variability in Experimental animal. ANZCCART News. 1997, V.10, No 3, 1-8.
7. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рефф М., Робертс К, Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки.- М., 1994.
8. Гистология. Под ред. В.Г. Елисеева, Ю.И. Афанасьева. – М. Медицина, 1983.
9. Гуськова. Т.А. Токсикология лекарственных средств. Изд. 2-ое дополненное. М.: МДВ, 2008. 154 с.
10. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. - М.: Изд-во ВПК, 2004. – 608 с.
11. Принципы надлежащей лабораторной практики. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009. Москва: Стандартиформ, 2010.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
13. Угрюмов М.В. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма ISBN:978-5-91522-401-7; 2014 г.
14. Фрешни Р. Культура животных клеток. Бином. Лаборатория знаний, 2014
15. Хэм А., Кормак Д. Гистология (в 5 томах). – М. Мир, 1982
16. Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. – М. ИКЦ «Академкнига», 2004.
17. Ченцов Ю.С. Цитология с элементами целлюлярной патологии. – М. Медицинское информационное агентство, 2010.

18. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология, “МАИК”, 2002

Перечень профессиональных баз данных, информационных справочных систем, ресурсов информационно - телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины (модуля):

- 1) www.cochrane.org
- 2) www.mendeley.com
- 3) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 4) <https://www.proquest.com>

Описание материально-технического обеспечения.

Реализация дисциплины осуществляется в учебных аудиториях для проведения учебных занятий, предусмотренных данной учебной программой. Все учебные помещения укомплектованы техническими средствами обучения, служащими для представления учебной информации. (Лекции проводятся в аудитории, оснащённой проектором и компьютерным оборудованием для показа презентаций).